不同支持模式下体外膜氧合期间血小板变化的回顾性队列研究

何有宽，曹勇，林飞，等. 不同支持模式下体外膜氧合期间血小板变化的回顾性队列研究［J］. 中国全科医学，2023. ［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0903

何有宽[1]，曹勇[1]，林飞[1]，欧媛媛[2]，李科文[2]，邓丽[1,3*]

基金项目：广东省医学科研基金（B2022324）茂名市科技计划项目（22021183）茂名市科医学技创新专题（2021KJZXZJYX008）

1.525200 广东，高州，高州市人民医院心脏中心体外循环科
2.524000 广东，湛江，广东医科大学研究生学院
3.150006 黑龙江，哈尔滨，哈尔滨医科大学附属第一医院心外科
*通讯作者：邓丽，E-mail: dengli_198118@163.com

【摘要】**目的** 回顾性分析不同支持模式下成人体外膜氧合（ECMO）支持期间血小板计数变化规律。**方法** 回顾性纳入 2019 年 1 月至 2021 年 10 月在高州市人民医院使用 ECMO 支持的 40 例成人患者，根据应用场景分为心脏术后 ECMO 支持组（手术组，n=17）和非心脏手术 ECMO 支持组(非手术组，n=23)，采用广义估计方程式的线性回归模型分析各独立变量与血小板跨时间变化的回归模型。**结果** 在两组患者中血小板计数变化呈曲线、双时间模式，在 ECMO 启动后第 2～3 d 开始下降，至 3～4 d 达到谷底，随后血小板曲线回升并呈现不同的预后转归曲线变化，即成活组较死亡组有着相对高的血小板数值和较稳定的数值回升曲线。所有患者平均输血小板量为（1.60±2.00）U，而首次输入后有近六成（59.09%）患者的血小板达到有效升高。**结论** ECMO 支持下的血小板变化呈曲线、双时间模式，通常于第 3～4 d 达到最低值，患者预后转归与血小板的回升存在相关性。

【关键词】 体外膜肺氧合；血小板；血小板计数；输血

Analysis of platelet count changes and related factors during ECMO support in adults: single-center retrospective cohort study

He Youkuan[1], Cao Yong[1], Lin Fei[1] ,Ou Yuanyuan[1]， Li kewen[1] , Deng Li[1,3*]
[1]Department of Extracorporeal Life Support, The People's Hospital of Gaozhou, Guangdong, 525200,China
[2]Graduate School of Guangdong Medical University, Zhanjiang,Guangdong, 524000,China
[3]Department of Cardiovascular Surgery，The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University，23 Youzheng St., Harbin, Heilongjiang, 150001,China
*Corresponding Author：Li Deng；E-mail: dengli_198118@163.com

【Abstract】 Objective Retrospective analysis of platelet count changes in adults during different ECMO support. **Methods** 40 adult patients who received ECMO support in Gaozhou People's Hospital from January 2019 to October 2021 were retrospectively enrolled in the study. According to application scenarios, they were divided into ECMO support group after cardiac surgery (surgery group, n=17) and ECMO support group without cardiac surgery (non-surgery group, n=23). **Results** The changes of platelet count in the two groups showed a curve and dual-time pattern, which began to decline 2-3 days after the initiation of ECMO and reached the bottom 3-4 days later, and then the platelet curve rose and showed different prognostic curve changes, that is, the survival group had a relatively higher platelet value and a more stable value rise curve than the death group. The mean platelet transfusion volume of all patients was (1.60±2.00) units, and nearly 60% (59.09%)

patients achieved effective platelet elevation after the first infusion. **Conclusion** The platelet changes supported by ECMO showed a curve and dual time pattern, and usually reached the lowest value on the 3rd to 4th day. The prognosis of patients was correlated with platelet rebound.
【Key words】 ECMO;Platelets;Platelet count;Blood transfusion

体外膜氧合（extracorporeal membrane oxygenation，ECMO）支持过程中血小板（platelet，PLT）减少是其常见的并发症[1, 2]。研究显示，ECMO 期间 PLT 严重减少发生率最高可达 80%[3]。较低的 PLT 计数会增加出血的风险，进而影响患者预后。因此，了解 ECMO 过程中 PLT 的变化趋势和规律对于临床及时采取干预措施、判断预后就显得尤为重要。为明晰不同患者，不同模式、不同场景下 ECMO 支持期间 PLT 的变化规律，我们设计了此项回顾性队列研究，希望对临床有指导借鉴意义。

1 资料与方法

回顾分析在本中心 2019 年 1 月至 2021 年 10 月进行静脉－静脉 ECMO（VV ECMO）或静脉－动脉 ECMO(VA ECMO)支持的成人患者的病例资料。纳入标准：①年龄大于 18 岁；②各种原因导致的严重心肺功能衰竭需要 ECMO 支持者。排除标准：ECMO 支持时间<24 h。经筛选共纳入 40 例患者，分为手术组与非手术组，死亡组与存活组进行对比分析。本研究通过高州市人民医院伦理委员会的审批（GYLL-2020042）。由于是回顾性研究，所以未获得患者的知情同意。

ECMO 使用 Sorin SCP 离心泵系统，Sorin 成人膜肺。通过外周或者中心插管建立 ECMO。V-V ECMO 采用经皮穿刺法置管法，经颈静脉、股静脉建立 ECMO；V-A ECMO 则外科切开置管。抗凝策略：无抗凝禁忌症的情况下，ECMO 启动后均常规使用普通肝素进行抗凝。置管前通常给予 0.5～1 mg/kg 普通肝素，活化凝血时间(activated clotting time，ACT)大于 200 s 后进行置管转流。ECMO 期间维持 ACT 目标值 160～220 秒、部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）目标值 60～80s。心脏术后患者，根据具体情况可以采取无抗凝启动 ECMO，ECMO 支持过程中根据出血风险，ACT 调整肝素用量。

本研究中血小板减少定义为：血小板减少小于 100 X 10^9/L。

当血小板（platelet，PLT）计数<50×10^9/L，则补充异体 PLT（以治疗量为输注单位）。如果出现出血并发症，输注阈值增加到 PLT 计数< 80～100×10^9/L。PLT 首次输注的有效情况用输注后血小板计数增加纠正指数（corrected count increment，CCI）判断。CCI 的计算方法为：(输后 PLT 计数- 输前 PLT 计数)×体表面积/输入的 PLT 总数。1 个治疗量 PLT 总数按 2.5×10^{11} 个计算。CCI 在输注后 24 h<5 认为输注无效。

收集记录年龄、性别、体重、ECMO 病因、ECMO 模式、连续肾替代治疗（continuous renal replacement therapy， CRRT）及主动脉内球囊反搏（intra-aortic balloon counterpulsa-tion，IABP）使用等基础情况；出血、血栓、感染等并发症情况；收集 ECMO 前 PLT 计数、ECMO 期间 PLT 计数及 PLT 的输注情况；PLT 计数取观察当天最低数值。如果发生撤机，则 PLT 采集点截止撤机当天。

统计方法：连续变量以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示、类别变量以计数及百分比（n 与%）表示。组间比较采用 Student 独立样本 t 检验，若变量非正态分布则改用 Mann-Whitney U 检验。针对从入院到 ECMO 后 7 d 多时间点测量的 PLT 结果，采用广义估计方程（Generalized estimating equations，GEE）的线性回归模型（linear model）分析各独立变量与 PLT 跨时间变化的回归模型。另外以 Kaplan-Meier 存活分析图针对不同 PLT 变化组进行死亡预后的分析。所有分析都采用 20.0 版 SPSS 软件。

2 结 果

患者平均年龄（48.98±17.82）岁（18~77 岁），男性 25 例与女性 15 例，平均体重为（52.98±12.17）kg。按照是否经历心脏手术又分为非手术组(n=23)与手术组(n=17)，除了诊断分布有统计学意义(P<0.001)外，其余基本信息无差异，见表 1。在所有数据中，ECMO 前出现 PLT 减少综合发生率 18% （7/40 例），ECMO Day 1 (D1)中，PLT 减少的综合发生率为 56%（18/32）。 其中在 V-V ECMO 中，ECMO 前出现 PLT 减少症 3 例(33.33%，3/9) 3 病例均合并重症感染 。ECMO D1 PLT 减少症 4 例（66.67%，4/6 ）。在 V-A ECMO 中，ECMO 前出现 PLT 减少 4 例(13%，4/31)。ECMO D1 PLT 减少症 14 例（52%，14/27）。

表 1 患者基线资料 [n（%），$\bar{x}\pm s$]

变量	非手术组（n=23）	手术组（n=17）	全部（n=40）	χ^2/t	P
年龄（岁）	46.91±16.19	51.76±19.97	48.98±17.82	0.85	0.402
体重（kg）	52.65±12.91	53.41±11.46	52.98±12.17	0.19	0.848
性别				3.01	0.083
男[n（%）]	17（73.91）	8（47.06）	25（62.50）		

女[n（%）]	6（26.09）	9（52.94）	15（37.50）		
诊断				17.95	<0.001
心肌炎[n（%）]	7（30.43）	0（0.00）	7（17.50）		
心脏术后低心排[n（%）]	0（0.00）	7（41.18）	7（17.50）		
ARDS[n（%）]	3（13.04）	3（17.65）	6（15.00）		
心跳骤停[n（%）]	5（21.74）	4（23.53）	9（22.50）		
心源性休克[n（%）]	2（8.70%）	2（11.76%）	4（10.00%）		
重症肺炎[n（%）]	4（17.39）	0（0.00）	4（10.00）		
感染休克[n（%）]	2（8.70）	1（5.88）	3（7.50）		

ECMO 平均支持天数为（6.00±3.22）d（2～13 d），V-V ECMO 支持 9 例与 V-A ECMO 支持 31 例；循环支持 18 例，呼吸支持 7 例，ECPR 14 例。其中 20 例患者使用 CRRT 支持，16 例患者使用 IABP 支持。4 例患者出现氧合器血栓事件，5 例患者发生出血并发症（切口出血，鼻出血，胃肠道等）。19 例发生感染，包含 16 例细菌、2 例真菌、1 例病毒感染。住院全因死亡率 45%。见表 2。

表 2 体外膜氧合相关数据结果［n（%），$\bar{x}\pm s$］

变量	非手术组（n=23）	手术组（n=17）	全部（n=40）	χ^2/t	*P*
ECMO 总天数	5.30±2.69	6.94±3.70	6.00±3.22	1.62	0.113
辅助模式				0.40	0.707
V-V[n（%）]	6（26.09）	3（17.65）	9（22.50）		
V-A[n（%）]	17（73.91）	14（82.35）	31（77.50）		
心脏支持[n（%）]	7（30.43）	11（64.71）	18（45.00）	4.64	0.031
呼吸支持[n（%）]	5（21.74）	2（11.76）	7（17.50）	0.67	0.677
ECPR[n（%）]	10（43.48）	4（23.53）	14（35.00）	1.71	0.191
肺水肿[n（%）]	8（34.78）	6（35.29）	14（35.00）	0.00	0.973
CRRT[n（%）]	13（56.52）	7（41.18）	20（50.00）	0.92	0.337
CRRT （d）	2.35±2.98	2.35±3.76	2.35±3.29	0.00	0.996
IABP[n（%）]	10（43.48）	6（35.29）	16（40.00）	0.27	0.601
脱机率[n（%）]	12（52.17）	12（70.59）	24（60.00）	1.38	0.240
血栓（部位）[n（%）]	2（8.70）	2（11.76）	4（10.00）	0.10	1.000
出血（部位[n（%）]	3（13.04）	2（11.76）	5（12.50）	0.02	1.000
死亡[n（%）]	12（52.17）	10（58.82）	22（55.00）	0.18	0.676
感染[n（%）]	10（43.48）	9（52.94）	19（47.50）	0.35	0.554
感染种类[n（%）]				3.62	0.194
无感染[n（%）]	13（56.52）	8（47.06）	21（52.50）		
细菌[n（%）]	9（39.13）	7（41.18）	16（40.00）		
真菌[n（%）]	0（0.00）	2（11.76）	2（5.00）		
病毒[n（%）]	1（4.35）	0（0.00）	1（2.50）		

注：ECMO：体外膜氧合；V-V：静脉-静脉；V-A：静脉-动脉；ECPR：体外膜氧合下心肺支持；CRRT：连续肾替代治疗；IABP：主动脉内球囊反搏

ECMO 期间 PLT 分组、跨时间变化情况：① 从均值来看，入院、ECMO 前、ECMO 后期非手术组比手术组的 PLT 计数略高，但统计学结果证实 ECMO 支持各阶段过程中两组 PLT 数据变化没有统计学意义（P>0.05）。②两组 PLT 计数均逐渐降低，在 3-4 天左右达到谷底，随后上升。③从连续比邻两天的差异检定来看，非手术组的术前至第 1 天（P<0.001）、第天 1 至 2 天（P<0.001）、第 2 天至 3 天（P=0.827）、第 3 天至 4 天（P=0.042）、第 4 天至 5 天（P=0.300）、第 5 天至 6 天（P=0.070）是没有统计学意义，可以看出在第 4 天达到血小板的最低水平。另外手术组的术前至第 1 天（P=0.053）、第 1 天至 2 天（P=0.007）、第 2 天至 3 天（P=0.005）、第 3 天至 4 天（P=0.827）、第 4 天至 5 天（P=0.696）、第 5 天至 6 天（P=0.118）

是没有统计学意义，可以看出手术组在第 3 天即达到血小板的最低水平。所有患者平均输血小板量为 1.60±2.00 个单位，而首次输入后有六成（59.09%）有效升高。见表 3。

表 3　体外膜氧合支持期间血小板计数变化（$\times 10^9$/L）

变量	非手术组（n=23）	手术组（n=17）	全部（n=40）	x^2/t	P
入院值	220.00±57.87	222.88±99.40	221.23±77.10	0.12	0.909
ECMO 前值	193.43±54.33	173.00±135.52	184.75±96.46	0.66	0.515
ECMO D1	101.00±52.09	124.00±101.42	110.78±76.70	0.94	0.355
ECMO D2	69.30±45.64	64.65±37.47	67.33±41.91	0.34	0.733
ECMO D3	79.75±93.16	43.50±23.58	64.82±74.46	1.42	0.166
ECMO D4	48.60±23.87	43.62±14.89	46.29±20.01	0.65	0.521
ECMO D5	53.36±26.08	42.09±20.56	47.73±23.63	1.13	0.274
ECMO D6	74.44±30.49	52.50±32.75	61.90±32.95	1.56	0.134
ECMO D7	73.33±38.78	58.78±32.80	64.60±34.73	0.78	0.447
ECMO D8	71.67±50.29	69.67±37.82	70.33±39.08	0.07	0.948
ECMO D9	66.00±42.43	59.80±27.29	61.57±28.38	0.24	0.820
ECMO D10	50.00±26.87	51.00±37.99	50.60±30.04	0.03	0.977
ECMO D11	63.50±30.41	67.33±47.38	65.80±36.85	0.10	0.928
ECMO D12	-	67.67±39.43	-	-	-
ECMO D13	-	80.00±43.84	-	-	-
ECMO 过程中 PLT 最低值	46.53±31.84	43.00±31.10	44.71±30.98	0.31	0.757
PLT 输注量（U）	1.22±1.51	2.12±2.47	1.60±2.00	1.43	0.162
首次输注有效升高[n（%）]	4（44.44）	9（69.23）	13（59.09）	1.35	0.245
ECMO 前 PLT 低于 100[n（%）]	0（0.00）	7（43.75）	7（22.58）	8.48	0.007
ECMO 24 h 后 PLT 低于 100[n（%）]	9（60.00）	9（56.25）	18（58.06）	0.05	0.833
ECMO 48 h PLT 低于 100[n（%）]	10（66.67）	11（68.75）	21（67.74）	0.02	1.000
ECMO 48 h 内 PLT 低于 50[n（%）]	5（33.33）	7（43.75）	12（38.71）	0.35	0.552
ECMO 48 h 后 PLT 低于 50[n（%）]	5（33.33）	5（31.25）	10（32.26）	0.02	1.000

注：ECMO：体外膜氧合；PLT：血小板；血小板计数单位 X10^9/L

从预后/死亡结局看：死亡组的患者有较高的年龄、较低的脱机率，且 ECMO D5～D7 的 PLT 水平也低于治愈组。从 PLT 计数的时间趋势来看，治愈组有回升趋势，在 D7 两组间有显著差异（$P<0.05$）。见表 4。

表 4　死亡结局相关的变量分析

变量	死亡（n=22）	治愈（n=18）	全部（n=40）	x^2/t	P
年龄（年）	55.18±17.92	41.39±14.86	48.98±17.82	2.61	0.013
ECMO 总天数	4.82±2.77	7.44±3.20	6.00±3.22	2.78	0.008
脱机率[n（%）]	7（31.82）	17（94.44）	24（60.00）	16.18	<0.001
ECMO D5 PLT（$\times 10^9$/L）	38.00±22.83	55.83±21.95	47.73±23.63	1.86	0.077
ECMO D6 PLT（$\times 10^9$/L）	48.80±35.74	73.82±26.34	61.90±32.95	1.84	0.082
ECMO D7 PLT（$\times 10^9$/L）	42.83±35.07	79.11±27.39	64.60±34.73	2.25	0.042

注 1：ECMO：体外膜氧合；研究中所有变量都经过死亡与治愈组间的差异检定，表格仅呈现 $P<0.10$ 的结果

3 讨论

关于 ECMO 期间 PLT 变化的研究不是很多，由于方法学和各种定义（例如对于 PLT 减少和严重程度的定义）的不同，结果也有差异。虽然之前的研究有报道 ECMO 患者 PLT 减少症的数据，但大部分文献并没有明确指出是哪个时段的统计结果[1, 4]。事实上，PLT 在整个围 ECMO 期间的变化是动态的，呈曲线的，入院、ECMO 前、ECMO 不同的支持时间、不同场景、不同支持模式、干预措施（例如输注异体血小板），对统计结果都是有影响的[5, 6]。我们研究特色之一，就是对 PLT 变化的进行了多维度的分析，包括区分时段、支持模式、跨时间动态、应用场景、以及预后结果等。

在时段、模式维度统计中，我们主要展示了两种支持模式（V-V，V-A）下 ECMO 前、ECMO D1 PLT 减少症的统计结果。在所有数据中，ECMO 前出现 PLT 减少综合发生发生率 18%（7/40），ECMO D1 中，PLT 减少的综合发生率为 56%(18/32)。其中在 V-V ECMO 中，ECMO 前出现 PLT 减少综合症发生率 33.33%(3/9)。ECMO D1 PLT 减少综合发生发生率 66.67%（4/6）。在 V-A ECMO 中，ECMO 前出现 PLT 减少综合发生发生率 13%（4/31）。ECMO D1 PLT 减少综合发生发生率 52%（14/27）。相比之下，在我们的研究中 ECMO 前出现 PLT 减少综合症的比例，V-V 模式大于 V-A 模式，分析原因 我们发现，V-V ECMO 中，ECMO 前出现 PLT 减少综合症的 3 例患者均为重症肺炎感染的患者，说明重症感染影响 PLT 的数值，这个结论也与 Jin 等[7]人的研究结果一致。

Jiritano F[6]等人的Meta 分析结果证实ECMO患者中PLT减少症的综合平均患病率为21% 其中V-A ECMO中比例为 23.2%，而 V-V ECMO 中 PLT 减少症的患病率为 25.4%。然而，需要说明的是该结果是用统计学方法计算出的平均值，我们的结果虽比平均值高，但符合其研究所涉及的区间。此外，文中涉及到 PLT 减少症的文献[8-10]，对于 PLT 减少统计数据选取时间点并不明确，因此，我们的研究的结果没有办法与该研究完全进行比较。

由于我们的 V-V 模式只有 9 例患者，按照统计学则，没办法按照 V-V,V-A 模式分组探讨 PLT 跨时间动态变化分析。因此，我们采用了应用场景的分组模式，即按照手术组/非手术进行比较，考虑到两组基线可能不一致影响统计结果的情况，我们先对基线数据（入院、ECMO 上机前）进行了统计，显示两组间没有统计学差异（P>0.05），这说明虽然手术组可能因为体外循环对 PLT 计数有影响，均值也似乎低于非手术组，但是统计结果并没有差异，也就是说基线是一致，因此，两组具有统计学可比性。

为了找到每组的最低 PLT 降低的天数，我们采用了连续比邻两天的差异检定的方法，结果显示非手术组在第 4 天达到血小板的最低水平，手术组在第 3 天即达到血小板的最低水平。一方面该结果与与 Meta 分析中（ECMO 开始后 2 至 7 天达到最低血小板计数的时间不等）的结果基本一致性[6]。更重要的是，我们发现了在手术组比非手术组更早 1 天进入了最低值状态。分析原因，这可能与心脏手术术后 ECMO 肝素化持续出血、合并感染、CRRT 等多种因素加速 PLT 消耗和破坏有关。

虽然在 ECMO 支持过程中我们补充了异体 PLT，但在观察窗内 PLT 均值基本没有恢复到 ECMO 第 1 天的平均水平，这与 Thachil J[11]报告描述的情况相似。分析原因，除了 PLT 补充及时性、有效性外欠缺外，患者的综合情况（疾病状态、感染、CRRT）等使得临床对 PLT 的消耗和补充很难达到动态平衡。

另外，我们发现两组中有大约一半的患者在 24 小时内 PLT 就可以降低到 100 $\times10^9$/L(非手术组 60.00% VS 手术组 56.25%)。多于一半的患者在 48 小时的患者 PLT 就可以降低到 50 $\times10^9$/L(非手术组 66.67% VS 手术组 68.75%）。事实上，我中心 ECMO 患者上机前的基础状态都是比较差的，由于经济的原因和理念等原因，很多患者上机的时机都是相对滞后的，PLT 的补充等也并不及时，足量（例如经济因素、血制品供应紧张等），这可能是导致 PLT 快速下降的原因，也是我们中心结果与其他文献报告差异的原因之一。但我们的研究结果与 Jiritano F Meta[6]研究的结果是基本一致的。以上研究提示临床应该根据 PLT 下降的时间窗，有计划的提前准备好 PLT，并做好相关的准备措施。

此外，我们也比较了生存/死亡两组中 PLT 变化的情况。结果发现生存组有着更高的 PLT 数值，这与 Opfermann 等[12]人的研究结果一致。其研究证实生存组的 PLT 计数在 ECMO 第 5 天后出现持续恢复，PLT 曲线也呈现的双相“U”型，而死亡组则没有明显的恢复迹象。我们的研究先做了单变量分析发现 ECMO D5～ECMO D7 天与结局/预后相关，但是在多因素模型中，只有在 ECMO D7 有着明细的统计学差异（P<0.05）。由于我们对于 ECMO 撤除后的 PLT 没有继续收录数据，所以没有观察到生存组明显的 PLT“U 型”回升趋势。

本研究中所有患者平均输血小板量为 1.60±2.00 个单位，而首次输入后有六成(59.09%)有效升高，这说明输注异体 PLT 对提升 PLT 数值是有意义的，但是由于一些因素的限制，我们无法达到 PLT 供需的平衡，这也是导致 PLT 数值降低的一个原因。

本研究存在一定局限性：回顾性研究仍无法完全去除混杂因素，ECMO 撤机后的 PLT 数据也没有纳入统计，无法全面了解本中心 EMCO 患者的 PLT 变化情况。另外关于输注阈值也缺乏严格统一的干预管理，特别是受血制品供应紧张的影响。为了明确 PLT 与 ECMO 的关系，本中心拟开展一项前瞻性的对照研究，通过统一规范化 PLT 输注，探讨 PLT 最佳阈值，构建 PLT 与出血的预测模型。

4 结论

ECMO 支持下的 PLT 变化呈曲线、双时间模式，通常于第 3-4 天达到最低值；患者预后转归与 PLT 的回升存在相关性。绝大部分患者首次输入 PLT 是可以改善 PLT 数值回升，以上提示我们可以根据 PLT 变化规律做好相应的干预准备，减少 PLT 过低引发出血等并发症。

References

[1] Lippi G, Favaloro EJ, Buoro S. Platelet Transfusion Thresholds: How Low Can We Go in Respect to Platelet Counting. Semin Thromb Hemost. 2020. 46(3): 238-244.

[2] Nellis ME, Saini A, Spinella PC, et al. Pediatric Plasma and Platelet Transfusions on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Subgroup Analysis of Two Large International Point-Prevalence Studies and the Role of Local Guidelines. Pediatr Crit Care Med. 2020. 21(3): 267-275.

[3] Greco E, Lupia E, Bosco O, Vizio B, Montrucchio G. Platelets and Multi-Organ Failure in Sepsis. Int J Mol Sci. 2017. 18(10).

[4] Wang L, Shao J, Shao C, Wang H, Jia M, Hou X. The Relative Early Decrease in Platelet Count Is Associated With Mortality in Post-cardiotomy Patients Undergoing Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. Front Med (Lausanne). 2021. 8: 733946.

[5] Aydin S, Cekmecelioglu D, Celik S, Yerli I, Kirali K. The effect of vacuum-assisted venous drainage on hemolysis during cardiopulmonary bypass. Am J Cardiovasc Dis. 2020. 10(4): 473-478.

[6] Jiritano F, Serraino GF, Ten Cate H, et al. Platelets and extra-corporeal membrane oxygenation in adult patients: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2020. 46(6): 1154-1169.

[7] Jin Y, Feng Z, Zhao J, et al. Outcomes and factors associated with early mortality in pediatric postcardiotomy veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. Artif Organs. 2021. 45(1): 6-14.

[8] Christensen RD, Henry E, Del Vecchio A. Thrombocytosis and thrombocytopenia in the NICU: incidence, mechanisms and treatments. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012. 25 Suppl 4: 15-7.

[9] Hage A, Louzada M, Kiaii B. Sepsis-induced heparin resistance during extracorporeal membrane oxygenation. CMAJ. 2019. 191(10): E283-E285.

[10] Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2018. 378(21): 1965-1975.

[11] Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients. Br J Haematol. 2017. 177(1): 27-38.

[12] Opfermann P, Bevilacqua M, Felli A, et al. Prognostic Impact of Persistent Thrombocytopenia During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Retrospective Analysis of Prospectively Collected Data From a Cohort of Patients With Left Ventricular Dysfunction After Cardiac Surgery. Crit Care Med. 2016. 44(12): e1208-e1218.